



No. 11-133183- -00006-0000

Fecha: 2014-05-29 17:03:33 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII
Act. 523 RESPUESTA Folios: 8

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Dirección de Nuevas Creaciones

E. S. D.

Ref: EXPEDIENTE No. 11-133183

Solicitud de patente a nombre de
ALLERGAN, INC.

Me refiero al Oficio No. 209, notificado en la solicitud de patente indicada en la referencia y al respecto me permito transcribir los comentarios de los solicitantes a las observaciones formuladas por el examinador:

De la solicitud de patente

Reivindicaciones

Como primera medida, el Examinador analiza que las reivindicaciones 1 y 6 carecen de claridad porque mencionan una línea celular establecida, sin indicar a qué tipo de célula se refiere y línea celular a la que pertenece.

Adicionalmente ha mencionado que una endopeptidasa redirigida, la constante de asociación menor a $1 \times 10^1 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$ y la constante de disociación menor a 0.450, así como la proporción señal a ruido en la asíntota menor de al menos 3:1, la porción señal a ruido en la asíntota superior de al menos 10:1 y la susceptibilidad de inhibición de la exocitosis son resultados a alcanzar. Reivindicación 4.

Adicionalmente analiza que la reivindicación 2 es de producto, y no presenta claridad al definirlo a través de su proceso.

En respuesta a las observaciones del Examinador, se ha modificado el capítulo reivindicatorio con el fin de especificar las características técnicas esenciales del método teniendo como criterio la detección mediante el anticuerpo α -SNAP-25 que presenta una región variable de cadena pesada que comprende la secuencia codificada por las secuencias SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 79 o SEQ ID NO: 81 y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de

aminoácidos codificada por las secuencias SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 89 o SEQ ID NO: 91, con pleno sustento en la descripción (folios 293 – 297 de la solicitud colombiana o párrafos 058 – 059 de la solicitud PCT/US2010/027244)

Con relación a la línea celular establecida, es importante aclarar que la finalidad del método reivindicado es precisamente detectar la actividad endopeptidasa en células provenientes de la línea celular determinada, sin importar su origen o las características de la línea celular, en este caso, lo importante es que la identificación de la actividad permitirá identificar dicha línea celular mediante su susceptibilidad a la actividad de la endopeptidasa, por lo que no hay una línea celular particular que se reclame en la invención.

Por otro lado, se han eliminado las expresiones que hacen referencia a resultados a alcanzar indicadas por el Examinador, aclarando además que una vez se han incluido las características técnicas esenciales del anticuerpo, el método es claramente reproducible por un técnico medianamente versado en la materia y sus resultados incluirán los efectos técnicos ventajosos de la presente invención.

Sobre la objeción a la expresión “endopeptidasa redirigida” se aclara que ésta definición obedece a una clase de moléculas botulínicas modificadas descritas en documentos de patentes y enumeradas en los párrafos 004 y 0108 de la solicitud PCT las cuales son “proteínas moduladoras de exocitosis vesicular dirigida (TVEMP)” y por su propia definición obedecen a moléculas con una clasificación técnica clara para el versado en la materia. Se ha incluido este sinónimo en las reivindicaciones para que la definición de las moléculas que intervienen en el método sea más clara y no permita confusión con definición mediante resultados a alcanzar.

Del examen de patentabilidad

Del nivel inventivo.

Con relación al análisis de patentabilidad aportado por el Examinador, se ha mencionado que la solicitud no cumple con los requisitos de Nivel Inventivo sobre la base de los documentos D1 (WO 9633273) que se refiere a un método para detectar conjugados de NGF-LH_N en células PC-12, tratar

células PC-12 con LH_N, proteólisis de SNAP-25, conjugar NGF con el fragmento BoNT/A LH_N y detectar la presencia del conjugado; en combinación con D2 (US2004219619) que se refiere a anticuerpos monoclonales, producto de escisión SNAP-25 de BoNT/A con actividad hacia la endopeptidasa redirigida, con el extremo terminal GLU, posición 197 de SNAP-25 y ensayos para detectar su actividad.

Sin embargo, ninguno de los dos documentos citados en el análisis de patentabilidad enseñan o sugieren las secuencias específicas de los anticuerpos anti-SNAP-25 que se divulgan en las reivindicaciones. De hecho, los anticuerpos citados por D1 o D2 no son específicos hacia SNAP 25₁₉₇, sino que se unen al SNAP 25 completo.

De esta forma, los anticuerpos descritos en D1 no podrían ser de ninguna forma funcionales en el método de la presente invención, e incluso, los anticuerpos del documento D2 -del mismo solicitante- no podrían ser incluidos en el método reclamado, ya que no se unen a anti-SNAP-25 capaz de indicar la actividad de la endopeptidasa redirigida, por lo tanto la combinación de los dos documentos no podría derivar de forma obvia el objeto reclamado por la presente invención ni mucho menos sugerir que las secuencias no divulgadas se unirían con el antígeno específico SNAP-25₁₉₇, tampoco sugerido por los documentos.

En conexión con lo anterior, en el cuadro siguiente se demuestra que los documentos **D1 y D2** no revelan o permiten derivar el mismo método reclamado en el nuevo capítulo reivindicatorio ya que falla en divulgar las secuencias y su unión con SNAP-25₁₉₇, lo cual es el eje central del método:

Exp. 11-133.183	D1	D2
Método para detectar la actividad de la endopeptidasa redirigida que comprende:	No es funcional para la endopeptidasa reidrigida	No se menciona
Tratar una célula con una muestra que contiene endopeptidasa redirigida	Tratar células PC-12 con LH _N (<u>LHN es un dominio de BoNT/A y no una endopeptidasa</u>)	No se menciona

	<u>redirigida)</u>	
Aislar de la célula componente de la SNAP-25 que tiene un extremo carboxilo-terminal del enlace escisil del sitio de escisión de la BoNT/A	Proteólisis de SNAP-25	No se menciona
Poner en contacto el componente de la SNAP-25 con un anticuerpo α -SNAP-25 enlazado a un soporte en fase sólida	Conjugar NGF con el fragmento BoNT/A LHN	Anticuerpos monoclonales producto de escisión de SNAP-25 de BoNT/A con actividad endopeptidasa, con el extremo terminal GLU, posición 197 de SNAP-25
Detectar la presencia del complejo anticuerpo-antígeno	Detectar presencia de conjugado	No se menciona
donde el anticuerpo α -SNAP-25 tiene una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos codificada por la secuencia de ácidos nucleicos de la secuencia SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 79 o SEQ ID NO: 81;	No se menciona	No se menciona
Y donde el anticuerpo α -SNAP-25 tiene una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos codificada por la secuencia de ácidos nucleicos SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 89 o SEQ ID NO: 91	No se menciona	No se menciona

Así las cosas, D1 o D2 por si solos o en combinación no proporcionan ninguna motivación para el experto en la materia a utilizar los anticuerpos definidos

para unirse a SNAP-25₁₉₇ tal como se entiende en la presente invención.

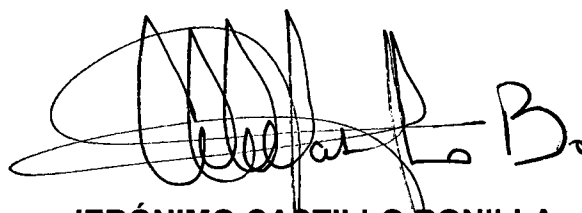
Por lo tanto, sin el beneficio de la retrospectiva y las enseñanzas de la presente invención, no sería en absoluto claro para el técnico medio en la materia, si el método permite determinar la actividad endopeptidasa redirigida por la capacidad de los anticuerpos descritos a unirse a SNAP-25₁₉₇; añadiendo el hecho de que ni D1 ni D2 sugieren la utilización de los anticuerpos definidos por la presente invención.

Así las cosas, el estado de la técnica no enseñaba ni sugería que los métodos o anticuerpos reivindicados podrían tener el efecto técnico de unirse a SNAP - 25₁₉₇ para el momento de la presentación prioritaria, y por las razones señaladas anteriormente queda totalmente demostrada la actividad inventiva de la presente invención.

Dado que todos los puntos mencionados por el Examinador se han atendido a cabalidad, solicitamos la concesión de la materia reclamada.

En los términos anteriores doy respuesta al requerimiento del oficio No 209.

Atentamente,



JERÓNIMO CASTILLO BONILLA
C.C. 79.462.057 Bogotá
T.P 104167 C.S. Judicatura

Reivindicaciones Modificadas

1. Un método para detectar la actividad de endopeptidasa redirigida, donde el método comprende las etapas de:

- a. Tratar una célula proveniente de una línea celular determinada con una muestra que comprende una endopeptidasa redirigida (proteína moduladora de exocitosis vesicular dirigida "TVEMP"), donde la célula proveniente de la línea celular determinada es susceptible a la actividad de la endopeptidasa redirigida en 500 pM o menos de una endopeptidasa redirigida.
- b. Aislar de la célula tratada un componente de la SNAP-25 que comprende un producto de la escisión de la SNAP-25 con una glutamina en el extremo carboxilo-terminal del enlace escísil del sitio de escisión de la BoNT/A;
- c. Poner en contacto el componente de la SNAP-25 con un anticuerpo α -SNAP-25 enlazado a un soporte de fase sólida,

Donde el anticuerpo α -SNAP-25 se une a un epítipo que comprende una glutamina en el extremo carboxilo-terminal del enlace escísil del sitio de escisión de la BoNT/A a partir de un producto de la escisión de la SNAP-25.

- d. detectar la presencia de un complejo de anticuerpo-antígeno que comprende el anticuerpo α -SNAP-25 y el producto de la escisión de la SNAP-25 y el producto de la escisión de la SNAP-25 con una glutamina en el extremo carboxilo-terminal del enlace escísil del sitio de escisión de la BoNT/A;

donde la detección mediante el complejo anticuerpo-antígeno indica la actividad de la endopeptidasa redirigida,

donde el anticuerpo α -SNAP-25 tiene una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos codificada por la secuencia de ácidos nucleicos de la secuencia SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 79 o SEQ ID NO: 81;

Y donde el anticuerpo α -SNAP-25 tiene una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos codificada por la secuencia de ácidos nucleicos SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 89 o SEQ ID NO: 91.

2. El método de la reivindicación 1 donde el anticuerpo α -SNAP-25 tiene una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 80 o SEQ ID NO: 82; y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 90 o SEQ ID NO: 92.
3. El método de la reivindicación 1, donde el producto de la escisión de la SNAP-25 es SNAP-25₁₉₇.
4. El método de la Reivindicación 1, donde la presencia de un complejo de anticuerpo-antígeno se detecta usando un ELISA tipo sándwich.
5. Un anticuerpo α -SNAP-25 que se une a un epítipo que comprende una glutamina en el extremo carboxilo-terminal del enlace escísil del sitio de escisión de la BoNT/A a partir de un producto de la escisión de la SNAP-25.

Donde el anticuerpo α -SNAP-25 tiene una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos codificada por la secuencia de ácidos nucleicos de la secuencia SEQ ID NO: 71, SEQ ID NO: 75, SEQ ID NO: 77, SEQ ID NO: 79 o SEQ ID NO: 81; Y donde el anticuerpo α -SNAP-25 tiene una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos codificada por la secuencia de ácidos nucleicos SEQ ID NO: 83, SEQ ID NO: 87, SEQ ID NO: 89 o SEQ ID NO: 91.

6. El anticuerpo de la reivindicación 5 donde el anticuerpo α -SNAP-25 tiene una región variable de cadena pesada que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO: 72, SEQ ID NO: 76, SEQ ID NO: 78, SEQ ID NO: 80 o SEQ ID NO: 82; y una región variable de cadena ligera que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada del grupo que consiste de SEQ ID NO: 84, SEQ ID NO: 88, SEQ ID NO: 90 o SEQ ID NO: 92.

7. El anticuerpo de la reivindicación 5 o 6, donde el producto de la escisión de la SNAP-25 es SNAP-25₁₉₇..